

Rubrica a cura di Luciano de Seta



# Una bambina con anemia ipocromica persistente e indici infiammatori molto elevati

Andrea Smarrazzo\*, Angela Sodano\*, Marta Lamba\*\*, Paolo Siani\*\*

\*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II";

\*\*Unità Operativa Complessa di Pediatria Sistemica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

È descritto il caso di una bambina di undici anni affetta da anemia ipocromica iposideremica, che non si corregge con la terapia marziale e con indici infiammatori molto elevati. La sintomatologia è discussa anche alla luce dell'evoluzione nel tempo dei diversi segni e sintomi e delle indagini in seguito praticate che portano alla diagnosi di una rara arterite infiammatoria che interessa il tronco aortico.

*The case of an eleven-year-old girl with hypochromic iron deficiency anemia not corrected by iron therapy. Symptoms are discussed considering their evolution over time. The further investigations lead to the diagnosis of a rare inflammatory arteritis affecting the aortic trunk.*

## La storia

O.N. è una bambina di 11 anni, affetta da lieve ritardo del linguaggio, che presenta da circa sei mesi pallore, astenia e affaticabilità. Ha familiarità per autoimmunità (uno zio materno affetto da rettocolite ulcerosa e delle zie paterne affette da vitiligine e alopecia). Da due anni presenta cicli mestruali regolari per frequenza, durata e quantità; negativa l'anamnesi patologica remota. Su consiglio del curante pratica indagini ematochimiche che rilevano un'anemia microcitica ipocromica (Hb 10 g/dl, MCV 65,6 fl, MCH 20 pg, RDW 16,5%, Fe 20 mcg/dl), per cui le è prescritta terapia marziale dopo aver escluso un'emoglobinopatia. Nonostante il miglioramento della sintomatologia clinica, un mese dopo l'anemia persiste (Hb 9,8 g/dl, MCV 66,4 fl, MCH 20,3 pg, Fe 30 mcg/dl, Ferritina 52,5 ng/ml). Prosegue perciò terapia marziale per complessivi cinque mesi, al termine dei quali le indagini ematochimiche confermano il quadro di anemia microcitica (Hb 9,7 g/dl, MCV 66 fl, MCH 20,2 pg, Fe 10 mcg/dl) mostrando, inoltre, un importante aumento degli indici di flogosi (PCR 51,2 mg/l, VES 75 mm/h). Pratica un primo accesso in Ospedale, in Ematologia, dove l'approfondimento diagnostico dell'anemia microcitica consente di escludere le emoglobinopatie (HbA 98%, HbF 0%, HbA2 2,2%) e la malattia celiaca (Anticorpi antitransglutaminasi IgG e IgA e antiendomisio negativi). Invariato è il quadro dell'anemia microcitica (Hb 10 g/dl, MCV 67,4 fl, MCH 20,6 pg, Fe 14 mcg/dl, Ferritina 44,4 ng/ml, Transferrina 239 mg/dl), e l'aumento degli indici di flogosi (PCR 36,8 mg/l, VES 116 mm/h). L'Rx

standard del torace, l'eco addome e il profilo tiroideo sono nella norma.

Sintetizzando: bambina di 11 anni che da circa sei mesi presenta astenia, affaticabilità, pallore. Il laboratorio mostra:

- una persistente anemia ipocromica iposideremica che non si corregge con la terapia marziale;
- un aumento notevole degli indici di flogosi.

La sintomatologia presentata dalla bambina appare piuttosto aspecifica e comune a molte malattie. Tra queste andrebbero prese in considerazione per la diagnosi differenziale:

- 1 le reumo-artropatie autoimmuni quali l'Artrite Idiopatica Giovanile, il Lupus o altre malattie auto-infiammatorie, che ci sentiamo di poter escludere fondamentalmente per l'assenza di febbre, artralgie o artriti e di un ulteriore coinvolgimento sistemico che risponda ai criteri diagnostici delle suddette;
- 2 le malattie infiammatorie croniche intestinali, anch'esse tuttavia da escludere, per l'assenza di diarrea, perdita di peso, rettorragie e per la normalità dei valori della calprotectina fecale;
- 3 altre cause su base infiammatoria, come le vasculiti;
- 4 cause più rare, come le anomalie vasali congenite, la neurofibromatosi ed altre più complesse da indagare con tecniche radiodiagnostiche (da tenere comunque in seria considerazione).

Sulla base del quadro clinico che non è variato nel tempo e degli esami fin qui pra-

ticati non è possibile porre un fondato sospetto diagnostico. La ragazzina giunge quindi alla nostra osservazione, dopo ormai nove mesi dall'inizio della sintomatologia; racconta di essere stata discretamente bene, di non aver mai presentato febbre, alterazioni dell'alvo e altri sintomi. Le condizioni cliniche generali sono discrete, il colorito cutaneo è roseo-pallido, senza segni di cianosi. È eupoica e l'esame obiettivo toracico è negativo, fatta eccezione per un soffio sistolico 2/6 al centrum cordis. La pressione arteriosa omerale alle due braccia risulta di 130/67 mmHg a destra e 125/68 mmHg a sinistra. Gli esami praticati durante la degenza confermano il quadro dell'anemia ipocromica microcitica con indici di flogosi aumentati simili ai precedenti (Hb 9,6 g/dl, MCV 67,5 fl, GB 9370/mm<sup>3</sup>, Ret 36200/mm<sup>3</sup>, Fe 19 mcg/dl, Ferritina 34,6 ng/ml, Transferrina 233 mg/dl, PCR 51,9 mg/l, VES 120 mm/h, PCT <0,05 ng/ml). Nella norma il profilo coagulativo, gli autoanticorpi ANA, AMA, ASMA, gli esami di funzionalità d'organo, le urine, la Mantoux, la calprotectina fecale e l'eco addome. Va segnalato un incremento delle immunoglobuline (IgG 18,5 g/l, IgA 2,13 g/l, IgM 1,72 g/l). Alla luce della pur modesta differenza di pressione arteriosa tra le due braccia e di uno slargamento mediastinico polilobato riscontrato all'Rx del torace, si decide di praticare un'ecocardiogramma. Tale esame mostra un'insufficienza aortica di grado lieve con radice aortica, tratto ascendente, arco e tratto discendente nella norma. L'estensione dell'esame alla regione del collo evidenzia un ispessimento medio intimale diffuso dei vasi in assenza di anomalie di calibro o decorso, lesioni stenotiche o alterazioni di flusso. Viene, quindi, eseguito un approfondimento mediante esame angio-TC che mostra: "l'aorta toracica, nelle sue porzioni ascendenti, arco e tratto iniziale della discendente, risulta di calibro aumentato, con apparente ispessimento parietale lungo il suo decorso, apprezzabile anche a livello delle carotidi comuni, il cui lume si presenta ridotto".

### La diagnosi

Il quadro di anemia ferro-carenziale resistente alla terapia marziale, compatibile con un'inflammatione cronica, associato a un aumento degli indici di flogosi e al quadro di alterazioni vascolari a carico dei tronchi sovra-aortici, induce a sospettare un'arterite del tronco aortico, la più frequente delle quali è la malattia di Takayasu, patologia caratterizzata da un'inflammatione di tipo granulomatoso dei grossi vasi a eziopatogenesi sconosciuta. È una patologia molto rara che colpisce principalmente le giovani donne tra la seconda e la terza decade di vita e interessa in maniera predominante l'arco aortico con le sue diramazioni e può essere causa di potenziali conseguenze gravemente invalidanti. La progressione della malattia avviene secondo un pattern trifasico: dopo una fase iniziale (cosiddetta "pre-pulseless" perché il polso è ancora palpabile) caratterizzata da sintomi generali (febbre, malessere, sudorazioni notturne, artralgie, anoressia, perdita di peso) si passa allo "stadio vasculitico" durante il quale compaiono segni d'interessamen-

to vascolare come il dolore e l'iperestesia vasale. Nello stadio finale, tardivo ("pulseless" perché i polsi non sono palpabili), l'inflammatione della parete vasale ne condiziona l'ispessimento e lo sviluppo di fibrosi e trombosi, da cui originano le lesioni steno/occlusive arteriose tipiche di questa fase e i sintomi a esse correlati (dolore, claudicatio, riduzione o assenza dei polsi femorali). Per la diagnosi (che in media avviene dopo un periodo di 5-6 anni dai primi sintomi) sono necessari la dimostrazione delle anomalie vascolari (mediante angiografia, angio-TC o angio-RMN, quest'ultima preferibile in età pediatrica) e almeno un criterio clinico tra:

- deficit di polso o claudicatio;
- differenza di pressione sistolica tra i 4 arti >10 mmHg;
- soffi o fremiti vascolari a livello delle grandi arterie;
- ipertensione sisto/diastolica;
- aumento degli indici di flogosi.

È importante ricordare che, soprattutto nella fase "pre-pulseless" la patologia può

essere una delle cause di febbri di origine sconosciuta (FUO).

### Il decorso

La bambina è trasferita presso il Reparto di Reumatologia dove, a seguito di valutazione specialistica (esame articolare nella norma, PA dx 105/60, PA sn 95/50), pratica capillaroscopia e visita oculistica (risultati nella norma) e un'angio-RMN, che rileva: *ectasia di calibro e ispessimento delle pareti dell'aorta ascendente, arco aortico e tratto prossimale dell'aorta toracica discendente. Le pareti vascolari sono diffusamente ispessite, in particolare a livello dell'emergenza dei vasi epiaortici e anche lungo il decorso del tronco arterioso brachio-cefalico, di ambedue le arterie succlavie e di ambedue le carotidi comuni medio-prossimali, con lieve riduzione di calibro di queste ultime; nella norma le restanti diramazioni addominali, toraciche e cerebrali esplorate.* Il reperto è compatibile con un'arterite di Takayasu di tipo IIB (interessante, cioè, l'aorta sovra-diaframmatica) nella fase "pre-pulseless" e induce a intraprendere, in tempi brevi, una terapia immunosoppressiva mirata.

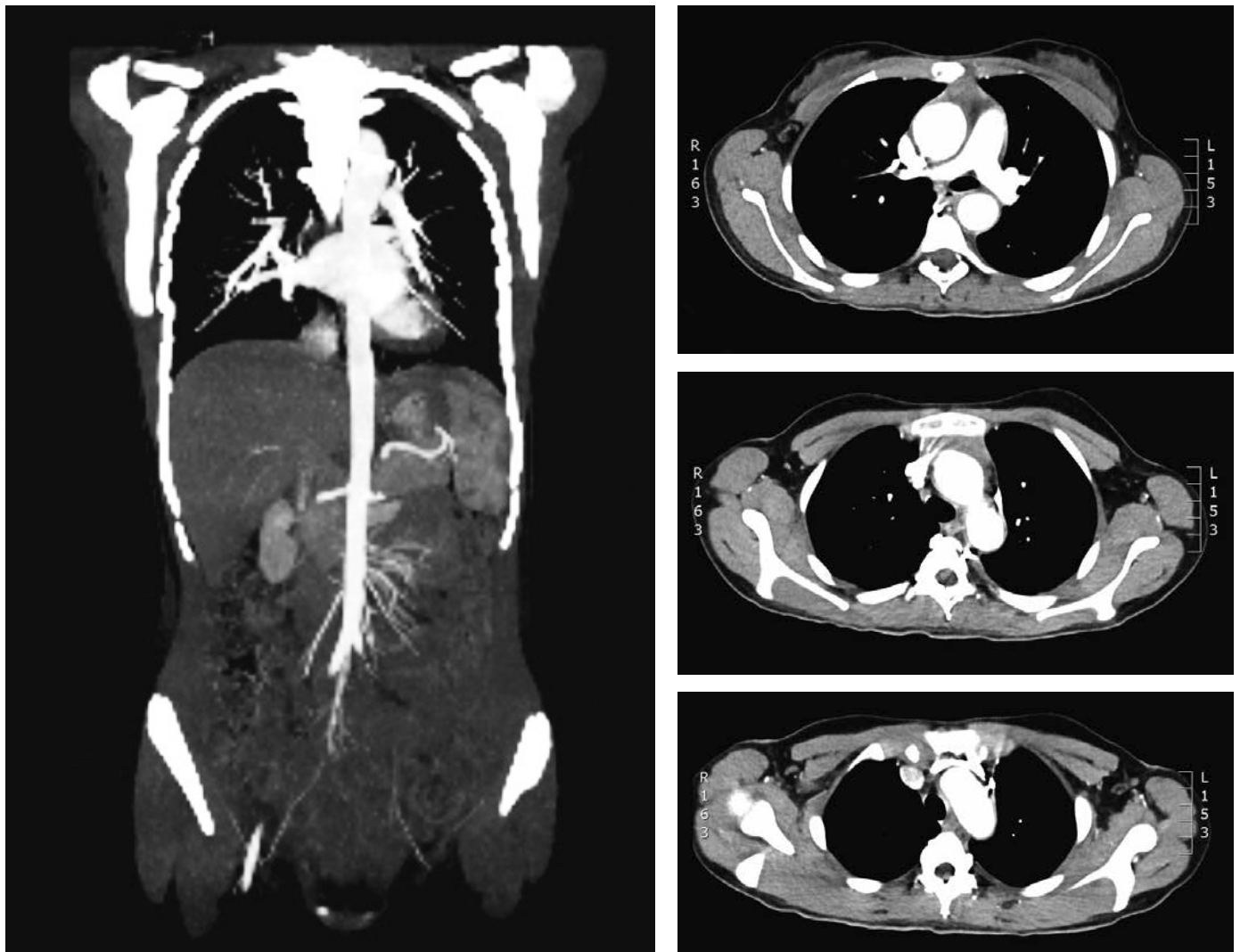


Figura 1. Angio-RMN: le figure mostrano l'ispessimento parietale e l'aumentato calibro dei primi tratti aortici.

Dopo aver praticato un aspirato midollare (risultato negativo per cellule atipiche), si somministrano tre boli di metilprednisolone (1 mg/kg/die) in 3 giorni consecutivi e poi s'inizia una terapia di fondo con prednisone, metotrexate e acido folinico per via orale. A un anno esatto dalla comparsa dei primi sintomi gli esami ematochimici di controllo mostrano una remissione del quadro di anemia (Hb 11,5 g/dl, MCV 74,9 fl, MCH 24,2 pg, Fe 30 mcg/dl) e una normalizzazione degli indici di flogosi (PCR 5 mg/l, VES 9 mm/h).

### Commento

L'arterite di Takayasu (TA) è una malattia infiammatoria cronica, a eziologia sconosciuta, che interessa principalmente l'aorta e le sue diramazioni principali, le arterie coronarie e quelle polmonari. È un'affezione dai molti sinonimi, tra i quali "sindrome dell'arco aortico", malattia "senza polso", "arterite delle giovani donne". Alcune di queste definizioni sono ancora usate in certe aree geografiche, altre sono state invece abbandonate. Tali particolarità riflettono da un lato la lunga storia della TA, dall'altro le molte descrizioni in varie parti del mondo e in differenti periodi storici. L'esatta incidenza e la prevalenza di questa malattia non sono conosciute, ma si stima che si verifichino circa 2,6 casi per milione d'abitanti per anno. Le fasce d'età maggiormente colpite vanno dai 10 ai 30 anni, con un rapporto femmine/maschi di circa 4:1. La causa non è nota, anche se agenti infettivi, quali virus, batteri, spirochete e micobatteri, inserendosi su un terreno genetico predisponente, potrebbero

indurre la malattia. Il possibile ruolo dei fattori genetici è stato studiato da numerosi autori, soprattutto in riferimento all'associazione di questa malattia con gli antigeni HLA. L'aspetto più interessante del caso descritto è la relativa rapidità con cui si è giunti alla diagnosi (in media 5-6 anni, in questo caso in 9 mesi) e quindi alla terapia di fondo, l'unica che consente una discreta qualità di vita al bambino, con nette conseguenze sul benessere e sulla prognosi. Il quadro clinico-laboratoristico presentato all'esordio, altamente aspecifico, possiede due caratteristiche distintive determinanti ai fini del rapido raggiungimento della diagnosi: l'aumento marcato degli indici di flogosi e la resistenza alla terapia marziale. Queste due caratteristiche dovrebbero indurre il clinico a escludere dalla lista delle diagnosi quella che, solitamente, costituisce l'indiziato principale delle anemie microcitiche ipocromiche del periodo puberale (l'anemia sideropenica) e indirizzare gli sforzi diagnostici alla ricerca delle possibili cause infiammatorie.

Dal caso e dalla letteratura abbiamo imparato che:

- un'anemia ferro-carenziale resistente alla terapia marziale in un'adolescente femmina o in una giovane donna, associata a indici infiammatori elevati, dovrebbe indurre a eseguire almeno un'ecocardiografia;
- è importante dare rilievo ai segni clinici, come il deficit di polso, per orientare nella giusta direzione il processo diagnostico;
- la diagnosi di Takayasu è estremamente difficile perché per molti anni

si presenta ed evolve come una malattia autoimmune tipo AIG o lupus e solo un attento follow-up ne consente la diagnosi.

### Conflitto d'interesse

L'Autore dichiara di non avere conflitti d'interesse.

✉ [and.smarrazzo@gmail.com](mailto:and.smarrazzo@gmail.com)

Ardoin SP, Fels E. Takayasu Arteritis. Chap. 167.2. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition, Elsevier.

Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology* 2010;49:18014.

Katsicas MM, Pompozzi L, Russo R. Takayasu arteritis in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:251-5.

Keser G, Diresheneli H, Arsu K, et al. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology* 2014;53:793-801.

Liu Q, Dang AM, Chen BW, et al. The association of red blood cell distribution width with anemia and inflammation in patients with Takayasu arteritis. *Clin Chim Acta* 2015;438:205-9.

Mason JC. Takayasu arteritis – advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:406-15.

Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *Q J Med* 2011;104:797-800.

Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.

Sills R. Iron-Deficiency Anemia. Chap. 455 Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition, Elsevier.